(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 713 483**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **93 15115**

(51) Int Cl⁶ : A 61 K 7/48

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt** : 15.12.93.

(30) **Priorité** :

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande** : 16.06.95 Bulletin 95/24.

(56) **Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire** : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés** :

(71) **Demandeur(s)** : *Société dite : LABORATOIRES DE BIOLOGIE VEGETALE YVES ROCHER* — FR.

(72) **Inventeur(s)** : Lataste Françoise.

(73) **Titulaire(s)** :

(74) **Mandataire** : Cabinet Lavoix.

(54) Composition cosmétique s'opposant au vieillissement de la peau.

(57) La présente invention concerne une composition cosmétique, caractérisée en ce qu'elle renferme un mélange de:
(a) bétaïne ou méthionine,
(b) ATP ou un système générateur d'ATP,
(c) un sel de magnésium,
(d) un sel de potassium, et
(e) un extrait d'Eurotiale
dans un excipient cosmétique.

Reference cited against
EP No. 99 970 915.7
University of Massachusetts
Your Ref.: 07917-045EP1
Our Ref.: 114-74

FR 2 713 483 - A1

BNSDOCID: <FR_____2713483A1_I_>

La présente invention concerne une composition cosmétique comprenant un système générateur d'adéméthionine (Dénomination Commune Internationale du sel interne de l'hydroxyde de (S)-5'-[(3-amino-3-carboxypropyl)-méthylsulfonio]-5'-désoxyadénosine, appelé également 5-adénosyl-α-méthionine ou plus simplement SAM) et un extrait d'Eurotiale (ordre d'un champignon de la classe des *Ascomycetes*, et sous-classe des *Plectomycetes*).

L'invention concerne également un procédé s'opposant au vieillissement de la peau.

La sénescence des tissus et des cellules, notamment de la peau, s'accompagne chez les animaux et les végétaux d'une nette et progressive diminution des phospholipides membranaires conduisant à une détérioration et désorganisation des membranes. De même, il y a accumulation de cholestérol, ce qui augmente la rigidité des membranes. Ainsi, la fluidité des membranes, assurant le rôle de barrière au transport des substances et au transfert des informations, se trouve diminuée et les phénomènes de sénescence accentués.

FR-A-2 647 342 décrit une composition cosmétique s'opposant au vieillissement de la peau, qui comprend des précurseurs de SAM, qui sont l'adénosine triphosphate (ATP) ou un système générateur d'ATP, la méthionine ou bétaïne, associés à un sel de magnésium et un sel de potassium. Ce système générateur de SAM permet la génération in situ de la SAM, cette dernière étant instable et non adapté telle quelle à la manipulation dans l'industrie chimique. L'effet biochimique principal de la SAM est la transméthylation des phospholipides membranaires, ceci permettant d'augmenter la fluidité de la membrane par effet "flip-flop" (déplacement des molécules lipidiques d'une couche à l'autre).

BNSDOCID: <FR_____2713483A1_I_>

Différents auteurs ont montré que des extraits d'Eurotiale avaient la capacité d'inhiber une enzyme clé du métabolisme des lipides et de diminuer la synthèse du cholestérol. Ces extraits empêchent donc la rigidification des membranes par dépôt de cholestérol.

Les auteurs de la présente invention ont trouvé, par des recherches menées sur *Aspergillus terreus* (un des genres de l'ordre *Eurotiales*), que des extraits de ce champignon étaient capables d'une part de diminuer la synthèse du cholestérol par inhibition d'une enzyme clé du métabolisme des lipides (3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl CoA réductase), d'autre part de stimuler la respiration cellulaire et également d'augmenter la fluidité membranaire par action directe sur la membrane.

Cet extrait a été testé sur des membranes de fluidité différente et sur la respiration de mitochondries de coeur de boeuf isolées. Cet effet anti-vieillissement n'est cependant pas suffisant par lui-même. Par contre, l'association de cet extrait d'*Aspergillus terreus*, ou de champignons du genre *Eurotiale*, avec des précurseurs de SAM s'est montré particulièrement efficace contre le vieillissement de la peau. Ces tests ont montré de façon surprenante une augmentation de la respiration mitochondriale et de la fluidité membranaire.

Des tests d'efficacité contre placébo ont été effectués sur culture cellulaire. Ainsi, les auteurs ont montré qu'une composition comprenant des précurseurs de SAM et un extrait d'Eurotiale avait un effet synergique sur l'augmentation de la fluidité membranaire et possède donc une action anti-vieillissement remarquable.

La présente invention concerne donc une composition cosmétique, caractérisée en ce qu'elle renferme un mélange de :

(a) bétaïne ou méthionine,

(b) ATP ou un système générateur d'ATP,

(c) un sel de magnésium,

(d) un sel de potassium, et

(e) un extrait d'Eurotiale

dans un excipient cosmétique.

De préférence, la composition cosmétique comprend :

(a) de 0,01 à 1% de bétaïne ou méthionine

(b) de 0,045 à 4,5% d'ATP ou d'un système générateur d'AT,

(c) de 0,003 à 0,3 % de Mg^{++},

(d) de 0,006 à 0,6 % de K^{+},

(e) de 0,1 à 20 % d'extrait d'Eurotiale.

De façon préférentielle encore, la composition comprend :

(a) de 0,05 à 0,25% de bétaïne ou méthionine,

(b) de 0,25 à 1% d'ATP ou d'un système générateur d'ATP (notamment : REVITALINE ® ou OXYDERMINE ®),

(c) de 0,1 à 0,06 % de Mg^{++},

(d) de 0,05 à 0,1 % de K^{+},

(e) de 0,1 à 20 % d'extrait d'Eurotiale.

La forme des compositions cosmétiques selon l'invention peut notamment être une crème dans laquelle les composants sont associés aux excipients couramment utilisés dans la cosmétologie, et compatibles avec lesdits composants.

Les compositions cosmétiques de l'invention peuvent être également présentées sous forme de lotion. Le mélange de la composition comprendra alors de préférence de 0,1 à 2% en poids d'extrait d'Eurotiale.

Les compositions cosmétiques de l'invention peuvent aussi prendre la forme de crème fluide. Le mélange de la composition comprendra en l'occurrence de préférence de 0,1 à 10% en poids d'extrait d'Eurotiale.

Les compositions cosmétiques de l'invention

BNSDOCID: <FR_____2713483A1_I_>

sont préparées en mélangeant aux composants des excipients généralement employés dans la technique cosmétique, et compatibles avec lesdits composants.

Les tests anti-vieillissement pour démontrer l'activité surprenante de la composition de l'invention, ont été effectués avec des genres différents de l'ordre Eurotiale. Outre *Aspergillus terreus, Monascus ruber* a également été testé. Les effets présentent des analogies, avec toutefois des différences quant à l'optimum d'activation des vitesses de respiration.

Dans la composition de l'invention, on préfèrera utiliser un extrait d'Eurotiale du genre *Aspergillus terreus*. On peut cependant utiliser un genre différent de l'ordre Eurotiales, afin d'obtenir l'effet anti-âge obtenu par la composition de l'invention.

La présente invention a également pour objet un procédé pour s'opposer au vieillissement de la peau, caractérisé en ce que l'on applique sur la peau la composition cosmétique de l'invention.

Description détaillée de l'invention :

Le procédé d'obtention des composants du mélange de la composition de l'invention sera essentiellement détaillé ici pour l'extrait d'Eurotiale.

En effet, pour le précurseur de la SAM désigné ci-après Pro SAM, on pourra se référer à la demande FR-A- 2 647 342.

Pour les précurseurs de la SAM, on préfèrera, outre l'ATP ou précurseur d'ATP et la méthionine ou bétaïne, utiliser comme sels de magnésium et de potassium tout sel organique ou inorganique, les gluconates et les chlorures étant les anions préférentiels.

Exemple de préparation d'extrait d'Eurotiale:

L'extrait l'Eurotiale a été obtenu par culture d'*Aspergillus terreus*.

A cet effet, on a tout d'abord préparé le

milieu de culture suivant :

Glucose	45,0 g/l
Peptone	24,0 g/l
Extrait de levures	2,5 g/l
PEG 2000	2,5 ml/l
Amidon soluble	40,0 g/l
NaCl	8,0 g/l
KH_2PO_4	2,0 g/l
$MgSO_4 7H_2O$	2 g/l

On ajuste le pH à 7,4, puis stérilise le milieu à 121°C pendant 45 minutes.

On ajoute alors un innoculum d'*Aspergillus terreus* souche SEBR 1575.

On laisse s'effectuer la fermentation dans un réacteur de 120 pendant 4 jours.

On centrifuge la culture obtenue, et on récupère le surnageant. On filtre ce dernier sur un tamis de 0,22 µm et on stérilise le filtrat obtenu. Pour conserver le filtrat, on peut le congeler. Pour utiliser le filtrat, on prépare des fioles diluées selon l'activité recherchée, dans lesquelles il est préférable d'ajouter des conservateurs.

On peut utiliser comme conservateurs, soit :

TYR WBEM 5	1,5%
Phénoxyéthanol	0,25%
POBM	0,20%
POBE	0,04%
POBP	0,02%
POBB	0,01%

L'extrait ainsi préparé est prêt à l'emploi. Les normes analytiques de cet extrait sont les suivantes :

- liquide limpide à très légèrement trouble,

BNSDOCID: <FR_____2713483A1_I_>

jaune très pâle à jaune

- densité relative de 1,005 à 1,015
- pH : 5,5 - 6,5
- absorption dans l'U.V. visible (254 mm) = 2,5 à 3,2
- absorption dans l'U.V. visible (700 mm) = 0,00 à 0,10
- turbidité < 20
- dosage de l'eau par la méthode de Karl Fischer
- pourcentage d'eau : 77,0 à 81,0
- pourcentage de butylèneglycol : 19,0 à 22,0

L'extrait d'Eurotiale a été testé directement sur trois membranes de fluidités différentes :

- matrice lipidique modèle fluide : phospholipides ;
- matrice lipidique modèle rigide : phospholipides + cholestérol ;
- membrane cellulaire naturelle : phospholipides + cholestérol + protéines.

La figure 1 présente l'effet d'un extrait d'Eurotiale sur la fluidité des membranes lipidiques, par mesure de la dépolarisation (P) d'une sonde fluorescente. La mesure de la dépolarisation permet de déterminer la mobilité de la sonde dans son environnement : plus P est petit, plus la matrice / membrane est fluide, plus P est grand, plus la matrice / membrane est rigide.

Les résultats ont montré que l'extrait fluidifie directement la matrice lipidique et que l'effet obtenu est d'autant plus important que la fluidité de départ est moins élevée (c'est-à-dire que la matrice est plus rigide, donc riche en cholestérol).

Cet effet fluidifiant est relié à une

BNSDOCID: <FR_____2713483A1_I_>

interaction biophysique directe de l'extrait sur les lipides de la matrice ou de la membrane. Il s'agit probablement d'une réorganisation et d'une modification de l'agencement des lipides en présence de l'extrait dans la membrane. L'extrait induirait directement un déplacement des lipides qui pourrait contribuer à un meilleur transfert des informations, donc de la vie de la cellule.

On donnera ci-après des résultats d'une étude de l'action de l'extrait d'Eurotiale, de la Pro SAM et de leur mélange sur la consommation d'oxygène de mitochondries isolées de foie de rat.

1) Matériels et méthodes

A - Matériels

Les tests sont réalisés sur :

- Extrait d'Eurotiale (tel qu'obtenu dans l'exemple de préparation ci-dessus)
- Pro SAM
- Mélange d'extrait d'Eurotiale et de Pro SAM.

L'extrait d'Eurotiale a été préparé à 2 % (p/v) dans l'eau et testé à des concentrations comprises entre 0 et 5 %. La Pro SAM a été préparée à 0,730 % (p/v) dans l'eau et testée aussi dans la même gamme de concentrations.

B - Méthodes

La mesure de la respiration a été réalisée, sur des mitochondries isolées de foie de rat.

a) préparation des mitochondries isolées de foie de rat

Après avoir réalisé un broyat de foie de rat dans un milieu contenant saccharose 250 mM, Tris-HCl 2 mM (pH 7,3) à 4° C, les mitochondries sont isolées par centrifugations différentielles selon la technique décrite par Hogeboom et al. (J. Biol. Chem., 172 : 193-

199, 1948). Les mitochondries isolées sont ainsi conservées à 4° C pendant toute la manipulation.

b) Dosage des protéines

Un dosage des protéines est effectué sur les mitochondries isolées afin d'exprimer les mesures en moles d'oxygène consommé par mg de protéine. Ce dosage permet aussi de travailler dans les mêmes conditions de concentration en protéines d'une expérience à l'autre.

c) Mesure de la consommation d'oxygène

La consommation d'oxygène est mesurée dans un milieu contenant : KCl 110 mM, $MgCl_2$ 16 mM et tampon phosphate 16 mM, pH 7,4. La technique employée est la technique de polarographie utilisant une électrode de Clark. La cellule de mesure est d'un volume de 1 ml, la température d'incubation est de 25° C et les différentes additions (substrat respiratoire, ADP et différents produits) ne dépassent en aucun cas 5 % (v/v).

La première étape du test consiste à enregistrer la respiration basale du broyat dans le milieu d'incubation en présence d'un substrat respiratoire (dans ce cas le succinate de sodium 10 mM) jusqu'à l'obtention d'une réponse linéaire (respiration à l'état 4). Sans interrompre l'enregistrement, le produit à tester est additionné à l'aide d'une microseringue (type Hamilton) puis la consommation d'oxygène est enregistrée pendant quelques minutes. Pour provoquer la respiration associée à la phosphorylation (respiration à l'état 3) de l'ADP est ensuite ajouté pour atteindre une concentration finale de 200 µM. De sorte que la respiration des mitochondries est enregistrée dans différentes conditions :

- en présence du substrat (état 4)
- en présence du substrat et du produit à tester
- en présence du substrat, du produit à

tester et de l'ADP (état 3).

L'addition de l'ADP après le produit à tester permet de mettre en évidence une éventuelle action sur la consommation d'oxygène pendant la phosphorylation.

La consommation d'oxygène, exprimée en nanoatomes d'oxygène consommé par minute et par mg de protéine, est déterminée sur les différentes régions de chaque enregistrement, par la mesure des pentes.

2) Résultats

Des concentrations allant jusqu'à 5 % (v/v) de chaque produit ont été testées sur la consommation d'oxygène des mitochondries isolées en présence du substrat succinate dans les différentes conditions décrites précédemment.

En présence de succinate (état 4) la consommation d'oxygène par les mitochondries isolées est de 18 nat. O_2/min/mg de protéine. L'addition de concentrations croissantes d'extrait d'Eurotiale (jusqu'à 5 % v/v) augmente légèrement la respiration à l'état 4 (Tableau I). La stimulation maximale (d'environ 30 %) est obtenue pour la concentration de 5 % d'extrait d'Eurotiale.

A l'état phosphorylant (état 3), la respiration est normalement augmentée par l'addition de l'ADP dans le milieu. La consommation d'oxygène en présence du succinate seul est de 18 nat. O_2/min/mg de protéine alors qu'après addition d'ADP elle atteint 117,6 nat. O_2/min/m de protéine. Quand l'extrait d'Eurotiale est présent dans le milieu, la respiration après addition d'ADP n'est pas sensiblement modifiée sauf pour les plus fortes concentrations où elle est légèrement diminuée. Pour les plus fortes concentrations en Eurotiale, l'augmentation de la respiration à l'état 4 et la diminution de la respiration à l'état 3 pourrait être attribuée à un léger découplage des mitochondries.

Le produit Pro SAM (Tableau II) ne modifie

pas sensiblement la respiration quelque soient les conditions d'incubation (état 4 et état 3).

Le mélange de l'extrait d'Eurotiale et de Pro SAM stimule la respiration d'environ 27 % à l'état 4 alors que l'état 3 n'est que très peu augmenté (Tableau III).

Des expériences similaires ont été réalisées en travaillant sur des mitochondries isolées sans addition de substrat exogène (succinate).

La respiration basale des mitochondries en absence de succinate est de 4,8 nat. O_2/min/mg de protéine. L'addition d'extrait d'Eurotiale à une concentration de 4 % (v/v) augmente fortement la respiration qui devient égale à 15,6 nat. O_2/min/mg de protéine (Tableau IV). L'addition d'ADP entraîne une augmentation supplémentaire de la respiration (16,8 nat. O_2/min/mg de protéine). La Pro SAM, à 4 % (v/v) produit les mêmes effets sur la respiration mais à un degré plus élevé. La respiration en présence du Pro SAM est de 25,4 nat. O_2/min/mg de protéiner alors qu'après addition d'ADP elle atteint 28,8 nat. O_2/min/mg de protéine (Tableau IV). Le mélange d'extrait d'Eurotiale et de Pro SAM s'avère encore plus stimulateur de la respiration que les deux produits pris séparément. Avec le mélange à 4 % (v/v), la respiration est de 28,8 nat. O_2/min/mg de protéine, et après addition d'ADP elle atteint 33,6 nat. O_2/min/mg de protéine (Tableau IV).

CONCLUSION

Les expériences réalisées sur les mitochondries isolées ont montré qu'en présence de succinate comme substrat respiratoire, seul le mélange d'extrait d'Eurotiale et de Pro SAM augmente la respiration à l'état 4 et à un moindre degré la respiration à l'état 3. La Pro SAM seule ne modifie pas la respiration alors que l'extrait d'Eurotiale n'augmente que l'état 4.

BNSDOCID: <FR_____2713483A1_I_>

C'est en absence de substrat exogène que les deux produits et leur mélange s'évèrent les plus stimulants. La Pro SAM augmente plus fortement la respiration que l'extrait d'Eurotiale et le mélange est encore plus stimulateur que les produits testés individuellement.

TABLEAUX I, II, III

Effet de l'extrait d'Eurotiale, de la Pro SAM et du mélange Eurotiale-Pro SAM sur les états 4 et 3 de la respiration des mitochondries isolées de foie de rat

Les valeurs correspondent à des quantités d'oxygène consommé en nanoatomes/min/mg de protéine par les mitochondries à l'état 4 (avec du succinate) et à l'état 3 (avec du succinate et de l'ADP) en présence et en absence d'extrait.

TABLEAU I

Extrait d'Eurotiale (% v/v)	Etat 4	Etat 3
0	18,0	117,6
1	18,0	132,0
2	20,4	112,8
3	18,0	110,4
4	22,8	84,0
5	24,0	87,6

TABLEAU II

Pro SAM (% v/v)	Etat 4	Etat 3
0	18,0	110,4
1	18,0	115,2
2	18,0	112,8
3	18,0	120,0
4	16,8	112,8
5	19,2	127,2

TABLEAU III

Mélange (% v/v)	Etat 4	Etat 3
0	18,0	110,4
1	19,2	122,4
2	21,6	124,8
3	22,8	98,4
4	22,8	115,2
5	22,8	112,8

TABLEAU IV

Action de l'extrait d'Eurotiale, de la Pro SAM et du mélange Eurotiale-pro SAM sur la respiration des mitochondries en absence de substrat exogène

Produit	1	2	3
Extrait d'Eurotiale	4,8	15,6	16,8
Pro SAM	4,8	25,4	28,8
Mélange	4,8	28,8	33,6

1 : Mitochondries respirant en absence de succinate

2 : Addition d'un produit à 4 % (v/v)

3 : Addition d'ADP 200 µM

Les valeurs correspondent à des consommations d'oxygène en nanoatomes d'O_2/min/mg de protéine.

La composition cosmétique de l'invention (précurseurs de SAM plus extrait d'Eurotiale) a été testée sur culture cellulaire pour démontrer l'effet anti-vieillissement du mélange. Des tests contre placebo ont démontré un effet anti-âge accru lorsque l'on appliquait simultanément l'extrait d'Eurotiale avec les précurseurs de SAM.

Cet effet est dû à l'actitivé synergique des composants de l'invention. En effet, les mécanismes d'action sur la fluidité membranaire de ces deux agents diffèrent : l'extrait d'Eurotiale agit par action enzymatique et biophysique, ainsi que par activation de la respiration mitochondriale, tandis que l'adéméthionine agit de façon biochimique par méthylation (mécanisme flip-flop). Cette quadruple action a un effet synergétique sur l'augmentation de la fluidité membranaire.

Cet effet peut s'expliquer par un rendement

BNSDOCID: <FR_____2713483A1_I_>

meilleur de formation de la SAM grâce à l'apport d'ATP lors de l'activation de la chaîne respiratoire mitochondriale. De plus, l'augmentation du pourcentage de formation de SAM (qui permet la méthylation des phospholipides membranaires) couplée à l'inhibition de formation du cholestérol et à ne action biophysique fluidifiante directe sur la membrane, explique l'activité surprenante anti-vieillissement de la composition de la présente invention.

Les exemples suivants de compositions cosmétiques illustrent l'invention, sans toutefois la limiter :

CREME FLUIDE

Eau déminéralisée	qsp 100
Sodium Alginate	0,1 à 5 %
Glycérine	5 à 10 %
Na 4 EDTA	0,01 à 0,5 %
Alcool cétylique	5 à 8 %
Huile végétale	5 à 10 %
Beurre de Karité	2 à 6 %
Stéarate glycérol 60	1 à 5 %
Butylène glycol	2 à 10 %
Conservateurs	0,1 à 1,5 %
Mélange de l'invention	6,1 à 10 %

LOTION

Eau déminéralisée	qsp 100
Eau hamamélis	1 à 15 %
Butylène glycol	1 à 10 %
Allantoïne	0,1 à 1 %
L. Lysine	0,2 à 1 %
Na 4 EDTA	0,05 à 0,2 %

BNSDOCID: <FR_____2713483A1_I_>

Alcool oléique 20 OE	0,2	à 1,5 %
Conservateurs	0,1	à 1,5 %
Mélange de l'invention	0,1	à 10 %

CREME DE SOIN

Eau déminéralisée	qsp 100	
Butylène glycol	3	à 8 %
Huile végétale	2	à 6 %
Alcool cétylique	2	à 6 %
Beurre de karité	5	à 8 %
Ac. polyacrylique	0,1	à 5 %
Triéthanolamine	0,1	à 1 %
Conservateurs	0,1	à 1 %
Mélange de l'invention	0,1	à 10 %

BNSDOCID: <FR_____2713483A1_I_>

REVENDICATIONS

1. Composition cosmétique, caractérisée en ce qu'elle renferme un mélange de :

(a) bétaïne ou méthionine,

(b) ATP ou un système générateur d'ATP,

(c) un sel de magnésium,

(d) un sel de potassium, et

(e) un extrait d'Eurotiale

dans un excipient cosmétique.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit mélange contient :

(a) de 0,01 à 1 % de bétaïne ou méthionine,

(b) de 0,045 à 4,5 % d'ATP ou d'un système générateur d'ATP,

(c) de 0,003 à 0,3 % de Mg^{++},

(d) de 0,006 à 0,6 % de K^{+},

(e) de 0,1 à 20 % d'extrait d'Eurotiale,

dans un excipient cosmétique, lesdits pourcentages étant exprimés en poids.

3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit mélange contient :

(a) de 0,05 à 0,25 % de bétaïne ou méthionine,

(b) de 0,25 à 1 % d'ATP ou d'un système générateur d'ATP,

(c) de 0,01 à 0,06 % de Mg^{++},

(d) de 0,05 à 0,1 % de K^{+},

(e) de 0,1 à 20 % d'extrait d'Eurotiale,

dans un excipient cosmétique, lesdits pourcentages étant exprimés en poids.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, sous forme de lotion, dans laquelle le mélange comprend de 0,1 à 2 % en poids d'extrait d'Eurotiale.

BNSDOCID: <FR_____2713483A1_I_>

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, sous forme de crème fluide dans laquelle le mélange comprend de 0,1 à 10 % en poids d'extrait d'Eurotiale.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extrait d'Eurotiale est du genre *Aspergillus terreus*.

7. Procédé pour s'opposer au vieillissement de la peau, caractérisé en ce que l'on applique sur la peau une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

BNSDOCID: <FR_____2713483A1_I_>

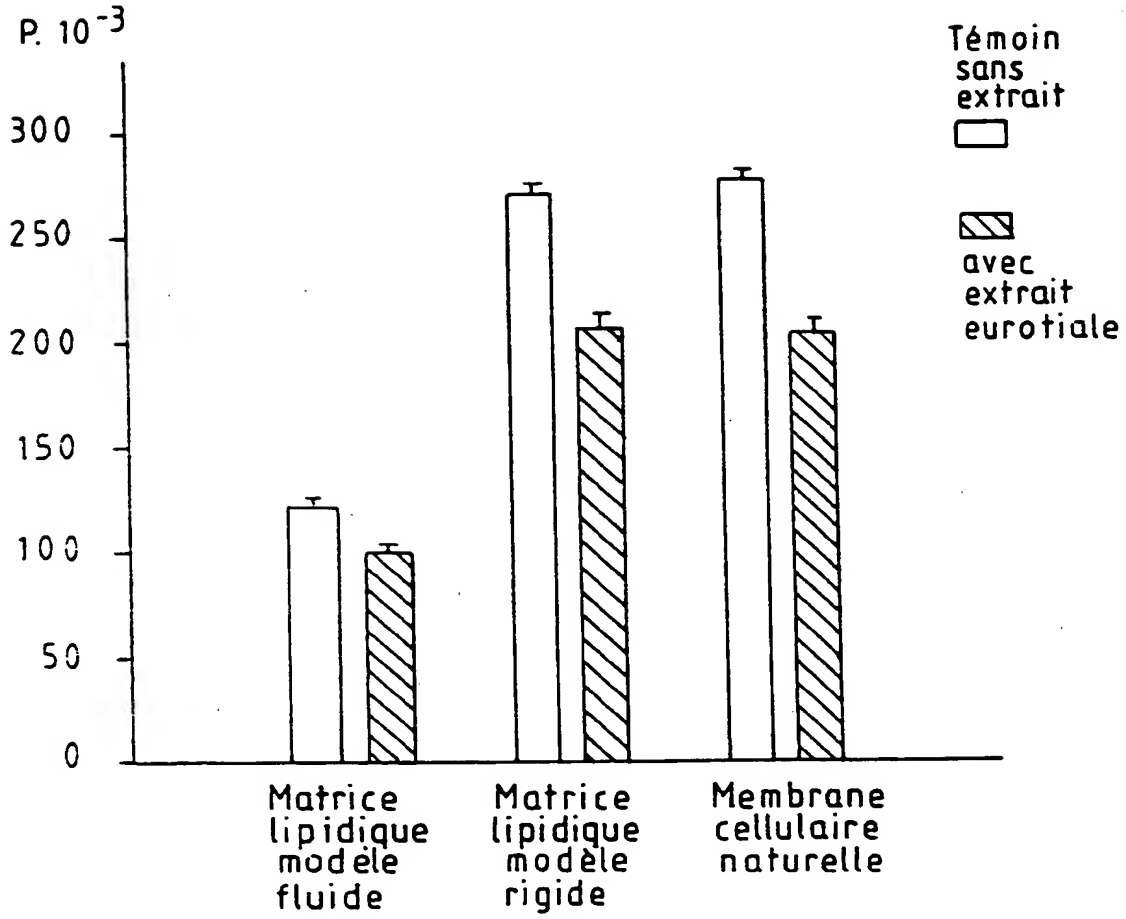

FIG. 1

BNSDOCID: <FR_____2713483A1_I_>

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

2713483

N° d'enregistrement national

FA 496437
FR 9315115

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,A	EP-A-0 399 909 (SANOFI) * le document en entier * ---	1-7
A	FR-A-692 455 (SOCIÉTÉ D'ÉTUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES) * le document en entier * -----	1-7

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)

A61K

1

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
2 Août 1994	Sierra Gonzalez, M

EPO FORM 1503 03.82 (P0401)

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

BNSDOCID: <FR_____2713483A1_I_>